

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rosuvastatin Accord 5 mg Filmtabletten
Rosuvastatin Accord 10 mg Filmtabletten
Rosuvastatin Accord 20 mg Filmtabletten
Rosuvastatin Accord 40 mg Filmtabletten

2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 5 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Kalzium).
Jede Filmtablette enthält 10 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Kalzium).
Jede Filmtablette enthält 20 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Kalzium).
Jede Filmtablette enthält 40 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Kalzium).

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Lactose:

Jede 5 mg Filmtablette enthält 92 mg Lactose.
Jede 10 mg Filmtablette enthält 89 mg Lactose.
Jede 20 mg Filmtablette enthält 178 mg Lactose.
Jede 40 mg Filmtablette enthält 164 mg Lactose.

Allurarot AC:

Jede 40 mg Filmtablette enthält 0,034 mg Allurarot AC.

Gelborange:

Jede 40 mg Filmtablette enthält 0,04 mg Gelborange.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3 DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

5 mg: Gelbe, runde, bikonvexe Filmtablette mit ca. 7,0 mm Durchmesser und Prägung „5“ auf der einen und „R“ auf der anderen Seite.

10 mg: Rosafarbene, runde, bikonvexe Filmtablette mit ca. 7,0 mm Durchmesser und Prägung „10“ auf der einen und „R“ auf der anderen Seite.

20 mg: Rosafarbene, runde, bikonvexe Filmtablette mit ca. 9,0 mm Durchmesser und Prägung „20“ auf der einen und „R“ auf der anderen Seite.

40 mg: Rosafarbene, ovale, bikonvexe, ca. 11,5 mm lange und 6,9 mm breite Filmtablette mit Prägung „40“ auf der einen und „R“ auf der anderen Seite.

4 KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Hypercholesterinämie

Bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kinder ab 6 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa einschließlich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie) oder gemischter Dyslipidämie (Typ IIb), zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) nicht ausreichend sind.

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie zusätzlich zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.

Vorbeugung von kardiovaskulären Ereignissen

Zur Vorbeugung schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit erwartet hohem Risiko für erstmalige kardiovaskuläre Ereignisse (siehe Abschnitt 5.1), in Ergänzung der Korrektur anderer Risikofaktoren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Vor Beginn der Behandlung muss dem Patienten eine standardmäßige cholesterinsenkende Diät verordnet werden, die auch während der Behandlung einzuhalten ist. Die Dosis wird je nach Behandlungsziel und Ansprechen des Patienten individuell und in Übereinstimmung mit den aktuellen Konsensleitlinien angepasst.

Behandlung von Hypercholesterinämie

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 5 mg oder 10 mg einmal täglich eingenommen bei statinnaiven Patienten oder Patienten, die von einem anderen HMG CoA-Reduktasehemmer umgestellt werden. Für die Bestimmung der Anfangsdosis muss der Cholesterinspiegel des Patienten sowie das künftige kardiovaskuläre Risiko und das potentielle Risiko von Nebenwirkungen miteinbezogen werden (siehe nachstehender Absatz). Eine Dosisanpassung auf die nächsthöhere Dosis kann, wenn erforderlich, nach 4 Wochen erfolgen (siehe Abschnitt 5.1). In Anbetracht der höheren Anzahl von gemeldeten Nebenwirkungen bei der 40 mg Dosis verglichen mit niedrigeren Dosierungen (siehe Abschnitt 4.8) ist eine endgültige Titration bis zur maximalen Dosis von 40 mg nur bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und hohem kardiovaskulärem Risiko zu erwägen (insbesondere bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie), die ihr Behandlungsziel mit 20 mg nicht erreichen konnten und bei denen routinemäßige Nachuntersuchungen durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4). Es wird empfohlen, die Behandlung mit der 40 mg Dosis unter Aufsicht eines Spezialisten zu beginnen.

Vorbeugung von kardiovaskulären Ereignissen

In der Studie zur Reduzierung von kardiovaskulären Ereignissen wurde eine Dosis von 20 mg täglich verabreicht (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche

Die Verabreichung an Kinder und Jugendliche ist nur von Spezialisten durchzuführen.

Kinder und Jugendliche zwischen 6 und 17 Jahren (Tanner Stage <II-V)

Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie

Bei Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie beträgt die übliche Anfangsdosis 5 mg täglich.

- Bei Kindern im Alter von 6 bis 9 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie liegt die übliche Dosis zwischen 5 und 10 mg einmal täglich eingenommen. Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Dosis von mehr als 10 mg wurden bei dieser Altersgruppe nicht untersucht.
- Bei Kindern im Alter von 10 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie liegt die übliche Dosis zwischen 5 und 20 mg einmal täglich eingenommen. Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Dosis von mehr als 20 mg wurden bei dieser Altersgruppe nicht untersucht.

Die Titration ist bei Patienten im Kindes- und Jugendlichenalter je nach dem individuellen Ansprechen sowie der Verträglichkeit durchzuführen, in Übereinstimmung mit den Empfehlungen für Kinder und Jugendliche (siehe Abschnitt 4.4). Kinder und Jugendliche müssen vor Beginn der Behandlung mit Rosuvastatin eine standardmäßige cholesterinsenkende Diät einhalten und diese auch während der Behandlung mit Rosuvastatin fortsetzen.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Bei Kindern im Alter von 6 bis 17 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie ist die empfohlene Maximaldosis 20 mg einmal täglich.

Die übliche Startdosis beträgt 5 bis 10 mg einmal täglich, abhängig von Alter, Gewicht und Vorbehandlung mit Statinen. Die Auftitrierung bis zu einem Maximum von 20 mg einmal täglich ist möglich. Die Auftitrierung sollte bei pädiatrischen Patienten in Abhängigkeit von individuellem Ansprechen und Verträglichkeit erfolgen, so wie es die pädiatrischen Behandlungsempfehlungen vorgeben (siehe Abschnitt 4.4). Sowohl Kinder als auch Jugendliche sind vor Therapiebeginn mit Rosuvastatin auf eine cholesterinsenkende Standarddiät zu setzen, die auch während der Therapie fortzuführen ist.

Erfahrungen mit der Anwendung anderer Dosierungen als 20 mg täglich in dieser Population sind begrenzt.

Die 40-mg-Tablette ist für den Einsatz bei Kindern und Jugendlichen nicht geeignet.

Kinder unter 6 Jahren

Sicherheit und Wirksamkeit einer Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren wurden nicht untersucht. Daher werden Rosuvastatin Accord 5/10/20/40 mg Filmtabletten für die Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Für Patienten >70 Jahre wird eine Anfangsdosis von 5 mg empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Keine weitere altersbezogenen Dosisanpassung ist erforderlich.

Dosierung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die empfohlene Anfangsdosis bei Patienten mit mittelschweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance <60 ml/min) beträgt 5 mg. Die 40 mg-Dosis ist bei Patienten mit mittelschweren Nierenfunktionsstörungen kontraindiziert. Der Einsatz von Rosuvastatin Accord Filmtabletten in allen Dosierungen ist für Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Dosierung bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Child-Pugh-Klassifikation von 7 oder darunter wurde kein Anstieg der systemischen Exposition durch Rosuvastatin festgestellt. Bei Patienten mit Child-Pugh-Klassifikation von 8 und 9 war jedoch ein Anstieg der systemischen Exposition festzustellen (siehe Abschnitt 5.2). Bei diesen Patienten ist eine Untersuchung der Nierenfunktion zu erwägen (siehe Abschnitt 4.4). Für Patienten mit Child-Pugh-Klassifikation von mehr als 9 liegen keine Erfahrungswerte vor. Für Patienten mit aktiven Lebererkrankungen ist der Einsatz von Rosuvastatin Accord 5/10/20/40 mg Filmtabletten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ethnische Zugehörigkeit

Eine erhöhte systemische Exposition wurde bei Patienten asiatischer Abstammung festgestellt (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2). Die empfohlene Anfangsdosis für Patienten asiatischer Abstammung beträgt 5 mg. Die 40 mg-Dosis ist für diese Patienten kontraindiziert.

Genetische Polymorphismen

Es ist bekannt, dass spezifische Arten genetischer Polymorphismen zu einem Anstieg der Rosuvastatin-Exposition führen können (siehe Abschnitt 5.2). Für Patienten, bei denen solche spezifischen Polymorphismen bekannt sind, wird eine geringere tägliche Dosis von Rosuvastatin Accord 5/10/20/40 mg Filmtabletten empfohlen.

Dosierung bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie

Für Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie wird eine Anfangsdosis von 5 mg empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Die 40mg-Dosis ist bei einigen dieser Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Begleitende Behandlung

Rosuvastatin ist ein Substrat verschiedener Transportproteine (z. B. OATP1B1 und BCRP). Das Risiko einer Myopathie (einschließlich Rhabdomyolyse) steigt an, wenn Rosuvastatin Accord 5/10/20/40 mg Filmtabletten begleitend zu bestimmten Arzneimitteln angewendet werden, die die Plasmakonzentration von Rosuvastatin durch Interaktionen mit diesen Transportproteinen erhöhen können (z. B. Ciclosporin und bestimmte Proteasehemmer, einschließlich Kombinationen von Ritonavir und Atazanavir, Lopinavir und/oder Tipranavir; siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Wo immer möglich ist der Einsatz alternativer Arzneimittel und, falls erforderlich, das vorübergehende Absetzen der Behandlung mit Rosuvastatin Accord 5/10/20/40 mg Filmtabletten zu erwägen. In Situationen, wo die gemeinsame Verabreichung dieser Arzneimittel mit Rosuvastatin Accord 5/10/20/40 mg Filmtabletten unvermeidlich ist, müssen eine sorgfältige Nutzen-/Risikoanalyse der begleitenden Behandlung durchgeführt und Dosisanpassungen von Rosuvastatin Accord 5/10/20/40 mg Filmtabletten erwogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Rosuvastatin Accord 5/10/20/40 mg Filmtabletten können zu jeder Tageszeit mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Rosuvastatin Accord 5/10/20/40 mg Filmtabletten sind kontraindiziert:

- bei Überempfindlichkeit gegen Rosuvastatin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung, einschließlich einer ungeklärten und fortbestehender Erhöhung der Serum-Transaminasewerten sowie Erhöhung der Transaminasewerte auf mehr als das Dreifache des oberen Normwertes.
- bei Patienten mit schwerwiegenden Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance <30 ml/min).
- bei Patienten mit Myopathie.
- die gleichzeitig mit einer Kombination aus Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).
- bei Patienten, die gleichzeitig mit Ciclosporin behandelt werden.
- während Schwangerschaft und Stillperiode sowie bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeignete Verhütungsmethode anwenden.

Die 40 mg-Dosis ist bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie/Rhabdomyolyse kontraindiziert. Zu diesen Faktoren gehören:

- mittelschwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min)
 - Schilddrüsenunterfunktion
 - erbliche Muskelstörungen in der persönlichen oder familiären Anamnese
 - Vorgeschichte muskulärer Toxizität mit einem anderen HMG-CoA-Reduktasehemmer oder Fibrat
 - Alkoholmissbrauch
 - Situationen, in denen ein Anstieg des Plasmaspiegels möglich ist
 - bei Patienten asiatischer Abstammung
 - gleichzeitige Behandlung mit Fibraten.
- (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahme für die Anwendung

In wenigen Fällen wurde berichtet, dass Statine eine Myasthenia gravis oder eine Verschlechterung einer bereits bestehenden Myasthenia gravis oder okulärer Myasthenie auslösen (siehe Abschnitt 4.8). Rosuvastatin Accord sollte bei einer Verschlimmerung der Symptome abgesetzt werden. Es wurde über Rezidive berichtet, wenn dasselbe oder ein anderes Statin (erneut) gegeben wurde.

Auswirkungen auf die Nieren

Mit Teststreifen diagnostizierte Proteinurie meist tubulärer Genese wurde bei Patienten, die mit Rosuvastatin in höheren Dosierungen behandelt wurden, beobachtet, insbesondere mit 40 mg, wobei die Proteinurie in den meisten Fällen vorübergehend oder zeitweilig auftrat. Proteinurie wurde nicht als prädiktiver Faktor für eine akute oder progressive Nierenerkrankung nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.8). Die Anzahl der berichteten Fälle für schwerwiegende Nierenereignisse nach Markteinführung war bei einer Dosis von 40 mg höher. Im Rahmen der routinemäßigen Nachuntersuchung von Patienten, die mit einer Dosis von 40 mg behandelt werden, ist eine Bewertung der Nierenfunktion zu erwägen.

Auswirkungen auf die Skelettmuskulatur

Bei mit Rosuvastatin behandelten Patienten wurden bei allen Dosierungen, insbesondere aber bei Dosierungen von > 20 mg, Auswirkungen auf die Skelettmuskulatur berichtet, z. B. Myalgien, Myopathie und in seltenen Fällen auch Rhabdomyolyse. Sehr seltene Fälle einer Rhabdomyolyse wurden beim Einsatz von Ezetimib in Verbindung mit HMG-CoA-Reduktasehemmern beobachtet. Eine pharmakodynamische Wechselwirkung kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.5) und bei der kombinierten Anwendung der Präparate ist daher Vorsicht geboten.

Wie auch bei anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern war die Anzahl der berichteten Fälle einer Rhabdomyolyse mit Rosuvastatin nach Markteinführung bei einer Dosis von 40 mg höher.

Messung der Kreatinkinase

Die Kreatinkinase (CK) sollte nach anstrengender körperlicher Betätigung oder bei Vorhandensein einer plausiblen alternativen Ursache für einen CK-Anstieg nicht gemessen werden, da diese Faktoren die Interpretation des Ergebnisses erschweren können. Sind die CK-Ausgangswerte signifikant erhöht (> dem Fünffachen des oberen Normwertes), ist innerhalb von 5 bis 7 Tagen ein Bestätigungstest durchzuführen. Wenn dieser einen Ausgangswert von > dem Fünffachen des oberen Normwertes bestätigt, darf mit der Behandlung mit Rosuvastatin nicht begonnen werden.

Vor der Behandlung

Wie auch bei anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern ist bei der Verschreibung von Rosuvastatin an Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie/Rhabdomyolyse Vorsicht geboten. Zu diesen Faktoren gehören:

- Nierenfunktionsstörung
- Schilddrüsenunterfunktion

- erbliche Muskelstörungen in der persönlichen oder familiären Anamnese
- Vorgeschichte muskulärer Toxizität mit einem anderen HMG-CoA-Reduktasehemmer oder Fibrat
- Alkoholmissbrauch
- Alter von >70 Jahren
- Situationen, in denen ein Anstieg des Plasmaspiegels möglich ist (siehe Abschnitte 4.2, 4.5 und 5.2)
- gleichzeitige Behandlung mit Fibraten.

Bei solchen Patienten ist das Risiko einer Behandlung gegen den möglichen Nutzen abzuwägen und klinische Überwachung wird empfohlen. Bei signifikant erhöhten CK-Ausgangswerten (>dem Fünffachen des oberen Normwertes) darf mit der Behandlung nicht begonnen werden.

Während der Behandlung

Patienten sind anzuweisen, ungeklärte Muskelschmerzen, Muskelschwäche oder Krämpfe unverzüglich zu melden, besonders, wenn diese mit Unwohlsein oder Fieber auftreten. Bei diesen Patienten ist der CK-Wert zu messen und die Behandlung abzubrechen, wenn der CK-Wert ausgeprägt erhöht ist (> dem Fünffachen des oberen Normwertes entspricht), oder bei schweren Muskelsymptomen, die tägliches Unwohlsein verursachen (auch wenn der CK-Wert \leq dem Fünffachen des oberen Normwertes entspricht). Legen sich die Symptome wieder und kehrt der CK-Wert in den Normbereich zurück, kann die Wiederaufnahme einer Behandlung mit Rosuvastatin Accord 5/10/20/40 mg Filmtabletten oder einem alternativen HMG-CoA-Reduktasehemmer erwogen werden, wobei die niedrigste Dosis zu verabreichen und eine engmaschige Beobachtung sicherzustellen ist. Die routinemäßige Überwachung des CK-Wertes bei symptomfreien Patienten ist nicht erforderlich.

In sehr seltenen Fällen wurde vor oder nach der Behandlung mit Statinen, einschließlich Rosuvastatin, eine immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (IMNM) berichtet. Zu den klinischen Eigenschaften der IMNM gehören proximale Muskelschwäche und erhöhte Serumkreatinkinasewerte, die auch nach Absetzen der Behandlung mit Statinen bestehen bleiben.

Klinische Studien ergaben keine Hinweise auf eine erhöhte Anzahl von Auswirkungen auf die Skelettmuskulatur bei der kleinen Anzahl von Patienten, die sowohl Rosuvastatin Accord 5/10/20/40 mg Filmtabletten als auch eine begleitende Therapie erhielten. Allerdings wurde bei Patienten, die andere HMG-CoA-Reduktasehemmer gemeinsam mit Fibrinsäurederivaten wie Gemfibrozil, Ciclosporin, Nikotinsäure, Azole (Antimykotika), Proteasehemmer und Makrolidantibiotika erhielten, eine vermehrte Inzidenz von Myositis und Myopathie verzeichnet.

Gemfibrozil erhöht das Risiko einer Myopathie, wenn es gemeinsam mit einigen HMG-CoA-Reduktasehemmern verabreicht wird. Aus diesem Grund wird die Kombination von Rosuvastatin Accord 5/10/20/40 mg Filmtabletten und Gemfibrozil nicht empfohlen. Der Vorteil zusätzlicher Änderungen des Lipidspiegels durch den kombinierten Einsatz von Rosuvastatin Accord 5/10/20/40 mg Filmtabletten mit Fibraten oder Niacin ist gegen die potentiellen Risiken solcher Kombinationen sorgfältig abzuwiegen. Die 40 mg-Dosis ist für die gemeinsame Anwendung mit einem Fibrat kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Rosuvastatin darf nicht zusammen mit systemischen Formulierungen von Fusidinsäure bzw. nicht vor Ablauf von 7 Tagen nach Beendigung einer Fusidinsäure-Behandlung angewendet werden. Bei Patienten, bei denen die systemische Anwendung von Fusidinsäure als unerlässlich angesehen wird, sollte die Behandlung mit einem Statin für die Dauer der Fusidinsäure-Behandlung unterbrochen werden. Es liegen Berichte über Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) vor bei Patienten, die Fusidinsäure und Statine in Kombination erhielten (siehe Abschnitt 4.5). Patienten sollte geraten werden, umgehend einen Arzt zu konsultieren, wenn bei ihnen Symptome wie Muskelschwäche, -schmerz oder Schmerzempfindlichkeit der Muskeln auftreten. Die Statintherapie kann nach Ablauf von 7 Tagen nach der letzten Fusidinsäure-Dosis wieder aufgenommen werden. In Ausnahmesituationen, bei denen eine längere Therapiedauer mit systemischer Fusidinsäure notwendig ist, z. B. bei der Behandlung von schweren Infektionen, sollte die Notwendigkeit einer gleichzeitigen Behandlung von Rosuvastatin und Fusidinsäure nur von Fall zu Fall und unter engmaschiger medizinischer Überwachung erwogen werden.

Rosuvastatin Accord 5/10/20/40 mg Filmtabletten dürfen nicht bei Patienten angewendet werden, die eine akute, schwerwiegende Erkrankung haben, die eine Myopathie vermuten lässt, oder die für sekundäres Nierenversagen als Folge einer Rhabdomyolyse prädisponiert sind (z. B. Sepsis, Hypotonie, schwerwiegende Operationen, Trauma, schwerwiegende Stoffwechsel-, endokrine oder Elektrolytstörungen oder unkontrollierte Krampfanfälle).

Auswirkungen auf die Leber

Wie bei allen HMG-CoA-Reduktasehemmern ist bei der Gabe von Rosuvastatin Accord 5/10/20/40 mg Filmtabletten an Patienten, die übermäßig viel Alkohol konsumieren und/oder bei denen eine Vorgeschichte von Lebererkrankungen besteht, Vorsicht geboten.

Es wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung sowie 3 Monate nach Beginn der Behandlung einen Leberfunktionstest durchzuführen. Wenn die Serumtransaminasewerte das Dreifache des oberen Normwertes übersteigen, ist die Behandlung mit Rosuvastatin Accord 5/10/20/40 mg Filmtabletten abzubrechen bzw. die Dosis zu reduzieren. Die Anzahl der berichteten Fälle schwerwiegender hepatischer Ereignisse (in den meisten Fällen erhöhte Lebertransaminasewerte) nach Markteinführung ist für die 40 mg-Dosis höher.

Bei Patienten mit sekundärer Hypercholesterinämie als Folge einer Schilddrüsenunterfunktion oder des nephrotischen Syndroms ist vor Beginn der Behandlung mit Rosuvastatin Accord 5/10/20/40 mg Filmtabletten die zugrundeliegende Erkrankung zu behandeln.

Ethnische Zugehörigkeit

Pharmakokinetische Studien zeigen eine erhöhte Exposition bei asiatischen Patienten im Vergleich zu Kaukasiern (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Proteasehemmer

Bei Personen, die Rosuvastatin gemeinsam mit verschiedenen Proteasehemmern in Kombination mit Ritonavir einnehmen, war eine erhöhte systemische Exposition von Rosuvastatin zu beobachten.

Der Vorteil einer Senkung des Lipidspiegels durch die Gabe von Rosuvastatin an HIV-positive Patienten, die mit Proteasehemmern behandelt werden, und das Potential erhöhter Plasmakonzentrationen von Rosuvastatin nach Beginn sowie nach Titration der Dosis nach oben ist sorgfältig abzuwägen. Die gemeinsame Gabe von Rosuvastatin Accord 5/10/20/40 mg Filmtabletten mit bestimmten Proteasehemmern wird nur bei Dosisanpassung von Rosuvastatin Accord 5/10/20/40 mg empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.5).

Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen

Im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Rosuvastatin wurde über schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen können, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Zum Zeitpunkt der Verordnung sollten Patienten über die Anzeichen und Symptome von schweren Hautreaktionen aufgeklärt und engmaschig überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktion hindeuten, sollte Rosuvastatin Accord sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

Wenn der Patient unter der Anwendung von Rosuvastatin Accord eine schwerwiegende Reaktion wie SJS oder DRESS entwickelt hat, darf die Behandlung mit Rosuvastatin Accord bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

Lactose-Intoleranz

Rosuvastatin Accord 5/10/20/40 mg Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Interstitielle Lungenerkrankung

In Ausnahmefällen wurde vom Auftreten einer interstitiellen Lungenerkrankung bei einigen Statinen, vor allem im Zuge einer Langzeittherapie (siehe Abschnitt 4.8), berichtet. Erkennbare Anzeichen können Dyspnoe, trockener Husten und eine allgemeine Verschlechterung des Gesundheitszustandes (Ermüdung, Gewichtsverlust und Fieber) beinhalten. Wenn der Verdacht besteht, dass ein Patient eine interstitielle Lungenerkrankung entwickelt hat, sollte die Behandlung mit dem Statin beendet werden.

Diabetes Mellitus

Es gibt Hinweise darauf, dass die Arzneimittel aus der Klasse der Statine den Blutzuckerspiegel erhöhen und bei einigen Patienten mit hohem Risiko für die Entwicklung eines Diabetes Hyperglykämien verursachen, die eine Diabetesbehandlung erfordern. Die Verminderung des vaskulären Risikos durch Statine überwiegt jedoch dieses Risiko und dies sollte daher kein Grund für den Abbruch einer Statin-Behandlung sein. Risiko-Patienten (Nüchtern-Glukose von 5,6 bis 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m², erhöhte Triglyceridwerte, Hypertonie) sind entsprechend der nationalen Richtlinien sowohl klinisch als auch biochemisch zu überwachen.

Insgesamt betrug die Häufigkeit von Diabetes mellitus, die in der JUPITER-Studie berichtet wurde, 2,8 % bei Rosuvastatinanwendern und 2,3 % in der Placebogruppe, hauptsächlich bei Patienten mit Nüchtern-Glukosewerten zwischen 5,6 und 6,9 mmol/l.

Kinder und Jugendliche

Die Evaluierung des linearen Wachstums (Körpergröße), Gewichts, BMI (Body Mass Index) und der sekundären Merkmale der Geschlechtsreife nach Tanner bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren, die mit Rosuvastatin behandelt wurden, ist auf einen Zeitraum von zwei Jahren beschränkt. Nach der zweijährigen Studienbehandlung konnten keine Auswirkungen auf Wachstum, Gewicht, BMI oder Geschlechtsreife festgestellt werden (siehe Abschnitt 5.1).

In einer klinischen Studie mit Kindern und Jugendlichen, die Rosuvastatin über einen Zeitraum von 52 Wochen erhielten, wurden CK-Erhöhungen > dem Zehnfachen des oberen Normwerts und Muskelsymptome nach Leibesübungen oder gesteigerter körperlicher Aktivität häufiger beobachtet als in klinischen Studien mit Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.8).

Allergische Reaktionen auf Gelborange FCF Aluminium Lake und Allurarot

Rosuvastatin 40 mg Filmtabletten enthalten Gelborange FCF Aluminium Lake und Allurarot, die allergische Reaktionen verursachen können.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen von gemeinsam verabreichten Arzneimitteln auf Rosuvastatin

Transportproteinhemmer: Rosuvastatin ist ein Substrat für bestimmte Transportproteine, einschließlich des hepatisch exprimierten Aufnahmetransporters OATP1B1 und des Efflux-Transporters BCRP. Die gemeinsame Gabe von Rosuvastatin Accord 5/10/20/40 mg Filmtabletten mit Arzneimitteln, die diese Transportproteine hemmen, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Rosuvastatin und einem erhöhten Myopathierisiko führen (siehe Abschnitt 4.2, 4.4 und 4., Tabelle 1).

Während einer gleichzeitigen Behandlung mit Rosuvastatin Accord 5/10/20/40 mg Filmtabletten und Ciclosporin waren die Rosuvastatin AUC-Werte im Durchschnitt 7-mal höher als die bei gesunden Probanden beobachteten (siehe Tabelle 1).

Rosuvastatin Accord 5/10/20/40 mg Filmtabletten sind bei Patienten, die gleichzeitig mit Ciclosporin behandelt werden, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung hatte keinen Einfluss auf die Ciclosporin-Plasmakonzentration.

Proteasehemmer: Die gleichzeitige Anwendung von Proteasehemmern kann die systemische Exposition von Rosuvastatin erheblich verstärken (siehe Tabelle 1), obgleich der exakte Mechanismus der Wechselwirkung nicht bekannt ist. In einer pharmakokinetischen Studie bei gesunden Probanden war die gleichzeitige Verabreichung von 10 mg Rosuvastatin und einem Kombinationsprodukt von zwei Proteasehemmern (300 mg Atazanavir/100 mg Ritonavir) mit einem drei- bzw. siebenfachen Anstieg der AUC und der C_{max} verbunden. Die gleichzeitige Gabe von Rosuvastatin Accord und einigen Proteasehemmer-Kombinationen kann nach sorgfältiger Erwägung einer Dosisanpassung von Rosuvastatin Accord 5/10/20/40 mg Filmtabletten auf Basis des zu erwartenden Anstiegs der Rosuvastatinexposition erwogen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5, Tabelle 1).

Gemfibrozil und andere lipidsenkende Arzneimittel:

Die gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin Accord 5/10/20/40 mg Filmtabletten und Gemfibrozil führte zu einem zweifachen Anstieg der Rosuvastatin C_{max} und AUC (siehe Abschnitt 4.4).

Basierend auf den Daten von spezifischen Wechselwirkungsstudien sind keine pharmakokinetischen relevanten Wechselwirkungen mit Fenofibrat zu erwarten, doch könnte eine pharmakodynamische Wechselwirkung eintreten. Gemfibrozil, Fenofibrat, andere Fibrate und lipidsenkende Dosen (≥ 1 g/Tag) von Niacin (Nikotinsäure) erhöhen das Risiko einer Myopathie, wenn sie gleichzeitig mit HMG-CoA-Reduktasehemmern gegeben werden, wahrscheinlich, weil sie Myopathie hervorrufen können, wenn sie allein gegeben werden. Die 40 mg Dosis ist bei gleichzeitiger Anwendung von Fibraten kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Diese Patienten sollten außerdem mit der 5 mg-Dosis beginnen.

Ezetimib: Die gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin Accord 5/10/20/40 mg Filmtabletten und 10 mg Ezetimib führte zu einem 1,2-fachen Anstieg der Rosuvastatin AUC bei Patienten mit Hypercholesterinämie (Tabelle 1).

Eine pharmakodynamische Wechselwirkung hinsichtlich Nebenwirkungen zwischen Rosuvastatin Accord 5/10/20/40 mg Filmtabletten und Ezetimib kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Antacida: Die gleichzeitige Verabreichung von Rosuvastatin zusammen mit einer Aluminium- und Magnesiumhydroxid-hältigen Antacida-Suspension führte zu einer Senkung der Rosuvastatin-Plasmaspiegel um ca. 50 %. Dieser Effekt war abgeschwächt, wenn die Antacida-Dosis 2 Stunden nach Rosuvastatin Accord 5/10/20/40 mg Filmtabletten verabreicht wurde. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung wurde nicht untersucht.

Erythromycin: Die gleichzeitige Einnahme von Rosuvastatin und Erythromycin führte zu einer 20%igen Abnahme der AUC(0-t) und zu einer 30%igen Senkung der C_{max} von Rosuvastatin. Diese Wechselwirkung dürfte durch eine Zunahme der Darmmotilität, ausgelöst durch Erythromycin, verursacht werden.

Cytochrom P450-Enzyme:

Ergebnisse aus in vitro und in vivo-Studien zeigen, dass Rosuvastatin auf Cytochrom P450-Isoenzyme weder hemmend noch induzierend wirkt. Außerdem ist Rosuvastatin ein schwaches Substrat für diese Isoenzyme. Aus diesem Grund sind keine Wechselwirkungen mit Arzneimitteln aufgrund des Cytochrom P450-vermittelten Stoffwechsels zu erwarten.

Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Rosuvastatin und entweder Fluconazol (einem Hemmstoff von CYP2C9 und CYP3A4) oder Ketoconazol (einem Hemmstoff von CYP2A6 und CYP3A4) beobachtet.

Ticagrelor: Ticagrelor kann die renale Ausscheidung von Rosuvastatin beeinflussen, wodurch sich das Risiko einer Rosuvastatin-Akkumulation erhöht. Obwohl der genaue Mechanismus nicht bekannt ist, führte die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und Rosuvastatin in einigen Fällen zu einer Abnahme der Nierenfunktion, erhöhten CPK-Werten und Rhabdomyolyse.

Wechselwirkungen, die eine Anpassung der Rosuvastatin-Dosis erfordern (siehe auch Tabelle 1):

Wenn die Verabreichung von Rosuvastatin Accord 5/10/20/40 mg Filmtabletten gemeinsam mit einem anderen Arzneimittel erforderlich ist, von dem man weiß, dass es die Exposition von Rosuvastatin erhöht, muss eine Dosisanpassung von Rosuvastatin Accord 5/10/20/40 mg Filmtabletten erfolgen. Ist ein 2-facher oder höherer Anstieg der Exposition (AUC) zu erwarten, sollte die anfängliche Dosis Rosuvastatin Accord 5/10/20/40 mg Filmtabletten 5 mg einmal täglich betragen. Die maximale tägliche Dosis von Rosuvastatin Accord 5/10/20/40 mg Filmtabletten sollte so angepasst werden, dass die zu erwartende Exposition von Rosuvastatin die Exposition einer Dosis von 40 mg täglich, ohne die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, mit denen Wechselwirkungen bestehen, höchstwahrscheinlich nicht übersteigt: z. B. 20 mg Rosuvastatin Accord Filmtabletten mit Gemfibrozil (1-9-facher Anstieg) und 10 mg Dosis Rosuvastatin Accord Filmtabletten mit der Kombination Atazanavir/Ritonavir(3,1-facher Anstieg).

Wird beobachtet, dass ein Arzneimittel die AUC von Rosuvastatin um weniger als das 2-Fache erhöht, ist keine Erniedrigung der Anfangsdosis notwendig, aber bei Erhöhung der Rosuvastatin Accord Dosis über 20 mg ist Vorsicht geboten.

Tabelle 1. Auswirkungen von gemeinsam verabreichten Arzneimitteln auf die Rosuvastatin-Exposition (AUC; in absteigender Reihenfolge) auf Basis veröffentlichter klinischer Studien

Erhöhung der AUC von Rosuvastatin um das 2-Fache oder mehr als das 2-Fache		
Dosierungsschema der interagierenden Arzneimittel	Rosuvastatin-Dosierungsschema	Veränderungen der Rosuvastatin- AUC*
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voxilaprevir (100 mg) einmal täglich für 15 Tage	10 mg, Einzeldosis	7,4-fach ↑
Ciclosporin 75 mg bis 200 mg zweimal täglich, 6 Monate	10 mg einmal täglich, 10 Tage	7,1-fach ↑
Darolutamid 600 mg zweimal täglich, 5 Tage	5 mg, Einzeldosis	5,2-fach ↑
Regorafenib 160 mg einmal täglich, 14 Tage	5 mg, Einzeldosis	3,8-fach ↑
Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg einmal täglich, 8 Tage	10 mg, Einzeldosis	3,1-fach ↑
Velpatasvir 100 mg einmal täglich	10 mg, Einzeldosis	2,7-fach ↑
Ombitasvir 25 mg/Paritaprevir 150 mg/Ritonavir 100 mg einmal täglich/Dasabuvir 400 mg zweimal täglich, 14 Tage	5 mg, Einzeldosis	2,6-fach ↑
Teriflunomid	Nicht verfügbar	2,5-fach ↑
Grazoprevir 200 mg/Elbasvir 50 mg einmal täglich, 11 Tage	10 mg, Einzeldosis	2,3-fach ↑
Glecaprevir 400 mg/Pibrentasvir 120 mg einmal täglich, 7 Tage	5 mg einmal täglich, 7 Tage	2,2-fach ↑
Lopinavir 400 mg/Ritonavir 100 mg BID, 17 Tage	20 mg einmal täglich, 7 Tage	2,1-fach ↑
Capmatinib 400 mg zweimal täglich	10 mg, Einzeldosis	2,1-fach ↑
Clopidogrel 300 mg Aufsättigungsdosis, gefolgt von 75 mg nach 24 Stunden	20 mg, Einzeldosis	2-fach ↑

Fostamatinib 100 mg zweimal täglich	20 mg, Einzeldosis	2,0-fach ↑
Febuxostat 120 mg einmal täglich	10 mg, Einzeldosis	1,9-fach ↑
Gemfibrozil 600 mg zweimal täglich, 7 Tage	80 mg, Einzeldosis	1,9-fach ↑
Erhöhung der AUC von Rosuvastatin um weniger als das 2-Fache		
Dosis-Regime des Wechselwirkungen auslösenden Arzneimittels	Dosis-Regime von Rosuvastatin	Veränderung der Rosuvastatin-AUC*
Eltrombopag 75 mg einmal täglich, 5 Tage	10 mg, Einzeldosis	1,6-fach ↑
Darunavir 600 mg/Ritonavir 100 mg zweimal täglich, 7 Tage	10 mg einmal täglich, 7 Tage	1,5-fach ↑
Tipranavir 500 mg/Ritonavir 200 mg zweimal täglich, 11 Tage	10 mg, Einzeldosis	1,4-fach ↑
Dronedaron 400 mg zweimal täglich	Nicht verfügbar	1,4-fach ↑
Itraconazol 200 mg einmal täglich, 5 Tage	10 mg, Einzeldosis	1,4-fach ↑**
Ezetimib 10 mg einmal täglich, 14 Tage	10 mg, einmal täglich, 14 Tage	1,2-fach ↑**
Verringerung der AUC von Rosuvastatin		
Dosis-Regime des Wechselwirkungen auslösenden Arzneimittels	Dosis-Regime von Rosuvastatin	Veränderung der Rosuvastatin-AUC*
Erythromycin 500 mg viermal täglich, 7 Tage	80 mg, Einzeldosis	20 % ↓
Baicalin 50 mg dreimal täglich, 14 Tage	20 mg, Einzeldosis	47 % ↓
<p>*Die als x-fache Veränderung angeführten Daten stellen ein einfaches Verhältnis zwischen der gemeinsamen Gabe und der alleinigen Gabe von Rosuvastatin dar. Die als in % angeführten Veränderungen stellen den prozentuellen Unterschied verglichen mit der alleinigen Gabe von Rosuvastatin dar. Ein Anstieg wird mit „↑“ dargestellt, keine Veränderung mit „↔“, eine Abnahme mit „↓“. **Mehrere Wechselwirkungsstudien wurden mit Rosuvastatin in unterschiedlichen Dosierungen durchgeführt. Die Tabelle zeigt das jeweils signifikanteste Verhältnis an. AUC = area under curve, Fläche unter der Kurve</p>		

Die folgenden Arzneimittel/Kombinationen hatten keinen klinisch signifikanten Effekt auf das AUC-Verhältnis von Rosuvastatin bei gleichzeitiger Anwendung: Aeglitazar 0,3 mg, Dosierung über 7 Tage; Fenofibrat 67 mg, Dosierung über 7 Tage dreimal täglich; Fluconazol 200 mg, Dosierung über 11 Tage einmal täglich; Fosamprenavir 700 mg/Ritonavir 100 mg, Dosierung über 8 Tage zweimal täglich; Ketoconazol 200 mg, Dosierung über 7 Tage zweimal täglich; Rifampicin 450 mg, Dosierung über 7 Tage einmal täglich; Silymarin 140 mg, Dosierung über 5 Tage dreimal täglich.

Auswirkungen von Rosuvastatin auf gemeinsam verabreichte Arzneimittel

Vitamin K-Antagonisten: Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern kann der Beginn der Behandlung mit Rosuvastatin Accord 5/10/20/40 mg Filmtabletten oder eine Steigerung der Dosis bei Patienten, die gleichzeitig mit Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin oder ein anderes Cumarin-Antikoagulans) behandelt werden, zu einem Anstieg der International Normalised Ratio (INR) führen. Ein Absetzen oder eine Senkung der Rosuvastatin-Dosis kann zu einer Verringerung der INR führen. In solchen Situationen ist eine geeignete Überwachung der INR wünschenswert.

Orale Kontrazeptiva/Hormonersatztherapie (HRT): Die gleichzeitige Gabe von Rosuvastatin und einem oralen Kontrazeptivum führte zu einem 26%igen bzw. 34%igen Anstieg der Ethinylestradiol- und Norgestrel-AUC. Diese erhöhten Plasmaspiegel sollten bei der Wahl der Dosis von oralen Verhütungsmitteln berücksichtigt werden. Es gibt keine pharmakokinetischen Daten von Patienten, die gleichzeitig Rosuvastatin und eine Hormonersatztherapie erhalten, daher kann ein ähnlicher Effekt nicht ausgeschlossen werden. Die Kombination wurde jedoch ausgiebig an Frauen in klinischen Studien angewendet und wurde gut vertragen.

Andere Arzneimittel:

Digoxin: Basierend auf Daten spezifischer Wechselwirkungsstudien sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Digoxin zu erwarten.

Fusidinsäure: Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit Rosuvastatin und Fusidinsäure durchgeführt. Das Myopathie-Risiko, einschließlich Rhabdomyolyse, kann durch die gleichzeitige systemische Anwendung von Fusidinsäure und Statinen erhöht sein. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung (sei er pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch bedingt oder beides) ist bisher nicht bekannt. Es liegen Berichte über Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten vor, die diese Kombination erhielten.

Wenn die Behandlung mit systemischer Fusidinsäure notwendig ist, sollte die Behandlung mit Rosuvastatin während der gesamten Dauer der Fusidinsäure-Behandlung unterbrochen werden. **Siehe auch Abschnitt 4.4.**

Kinder und Jugendliche: Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt. Das Ausmaß von Wechselwirkungen bei Kindern und Jugendlichen ist nicht bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Rosuvastatin Accord 5/10/20/40 mg Filmtabletten sind in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen geeignete Verhütungsmaßnahmen anwenden.

Da Cholesterin und andere Produkte der Cholesterinbiosynthese notwendig für die Entwicklung des Fötus sind, ist das potentielle Risiko aufgrund der Hemmung der HMG-CoA-Reduktase größer als die Vorteile einer Behandlung während der Schwangerschaft. Tierexperimentelle Studien erbrachten begrenzte Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Wenn eine Patientin während der Behandlung mit Rosuvastatin schwanger wird, muss die Behandlung unverzüglich abgebrochen werden

Rosuvastatin wird in die Muttermilch von Ratten ausgeschieden. Es liegen keine Daten vor, ob Rosuvastatin in die menschliche Muttermilch übertritt (siehe Abschnitt 4.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zu den Auswirkungen von Rosuvastatin auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurden keine Studien durchgeführt. Es ist jedoch aufgrund der pharmakodynamischen Eigenschaften unwahrscheinlich, dass Rosuvastatin diese Fähigkeit beeinflusst. Wenn man aktiv am Straßenverkehr teilnimmt oder Maschinen bedient, muss in Betracht gezogen werden, dass während der Behandlung Schwindel auftreten könnte.

4.8 Nebenwirkungen

Die mit Rosuvastatin Accord 5/10/20/40 mg Filmtabletten beobachteten Nebenwirkungen sind gewöhnlich leicht und vorübergehend. In kontrollierten klinischen Studien brachen weniger als 4 % der mit Rosuvastatin behandelten Patienten die Studie aufgrund von Nebenwirkungen ab.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle listet das Nebenwirkungsprofil von Rosuvastatin auf Basis von in klinischen Studien ermittelten Daten auf. Die nachstehend angeführten Nebenwirkungen werden nach Häufigkeit und Systemorganklasse klassifiziert.

Tabelle 2. Nebenwirkungen auf Basis der in klinischen Studien ermittelten Daten sowie Berichten nach Markteinführung

Systemorganklasse	Häufig(≥1/100 bis<1/10)	Gelegentlich(≥1/1000 bis<1/100)	Selten(≥1/10000 bis<1/1000)	Sehr selten(<1/10000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>			Thrombozytopenie		
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>			Hypersensibilitätsreaktionen, einschließlich Angioödem		
<i>Endokrine Erkrankungen</i>	Diabetes mellitus ¹				
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>					Depression
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Kopfschmerzen Schwindel			Polyneuropathie Gedächtnisverlust	Periphere Neuropathie Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und Alpträume) Myasthenia gravis
<i>Augenerkrankungen</i>					Okuläre Myasthenie
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>					Husten Dyspnoe
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Verstopfung Übelkeit Schmerzen im Unterbauch		Pankreatitis		Durchfall
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>			Erhöhte Lebertransaminasewerte	Gelbsucht Hepatitis	

Systemorganklasse	Häufig($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)	Gelegentlich($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$)	Selten($\geq 1/10000$ bis $< 1/1000$)	Sehr selten($< 1/10000$)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>		Juckreiz Ausschlag Nesselsucht			Stevens-Johnson-Syndrome, Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	Myalgie		Myopathie (einschließlich Myositis) Rhabdomyolyse Lupus-ähnliches Syndrom Muskelriss	Arthralgie	Sehnenerkrankungen, manchmal mit Riss als zusätzliche Komplikation. Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>				Hämaturie	
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>				Gynäkomastie	
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Asthenie				Ödem
¹ Die Häufigkeit hängt vom Vorhanden- bzw. Nichtvorhandensein von Risikofaktoren ab (Nüchtern-Glukose von $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m ² , erhöhte Triglyceridewerte, Hypertonie).					

Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern tendiert die Häufigkeit der Nebenwirkungen dazu dosisabhängig zu sein.

Auswirkungen auf die Nieren: Mit Teststreifen diagnostizierte Proteinurie meist tubulärer Genese wurde bei Patienten, die mit Rosuvastatin behandelt wurden, beobachtet. Abweichungen des Harnproteins von 0 oder Spuren auf ++ oder mehr wurden während der Behandlung mit 10 und 20 mg bei weniger als 1 % der Patienten und bei ungefähr 3 % der Patienten, die mit 40 mg behandelt wurden, gesehen. Eine geringe Zunahme der Abweichung von 0 oder Spuren auf + wurde bei der 20 mg Dosis beobachtet. In den meisten Fällen wird die Proteinurie bei fortgesetzter Therapie geringer oder verschwindet spontan. Eine Analyse der Daten aus klinischen Studien und Erfahrungen nach der Markteinführung liefert keine Beweise, welche auf einen Kausalzusammenhang zwischen Proteinurie und akuter oder fortschreitender Nierenerkrankung hinweisen.

Hämaturie wurde bei Patienten, die mit Rosuvastatin behandelt wurden, beobachtet. Daten von klinischen Studien haben gezeigt, dass die Häufigkeit gering ist.

Auswirkungen auf die Skelettmuskulatur:

Bei mit Rosuvastatin behandelten Patienten wurde über Auswirkungen auf die Skelettmuskulatur, z. B. Myalgie, Myopathie (einschließlich Myositis) und selten Rhabdomyolyse mit und ohne akuter Niereninsuffizienz, bei allen Dosen und besonders bei Dosen >20 mg, berichtet. Ein dosisabhängiger Anstieg der CK-Spiegel wurde bei Patienten, die Rosuvastatin einnahmen, beobachtet. Die Mehrheit der Fälle war geringfügig, asymptomatisch und vorübergehend. Wenn die CK-Spiegel erhöht sind (> dem Fünffachen des oberen Normwertes entsprechen), muss die Behandlung abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Auswirkungen auf die Leber:

Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern wurde ein dosisabhängiger Anstieg der Serumtransaminasen bei einer kleinen Patientengruppe, die mit Rosuvastatin behandelt wurde, beobachtet. Diese Veränderungen waren in den meisten Fällen geringfügig, asymptomatisch und vorübergehend.

Über die folgenden Nebenwirkungen wurden in Zusammenhang mit einigen Statinen berichtet:

- Funktionelle Sexualstörungen
- In Ausnahmefällen wurde von interstitieller Lungenerkrankung, vor allem bei Langzeittherapie berichtet (siehe Abschnitt 4.4)

Die Meldungshäufigkeit von Rhabdomyolyse, schwerwiegenden renalen und hepatischen Nebenwirkungen (zumeist erhöhte Lebertransaminasen) ist bei der 40 mg-Dosis höher.

Kinder und Jugendliche: In einer klinischen Studie mit Kindern und Jugendlichen, die Rosuvastatin über einen Zeitraum von 52 Wochen erhielten, wurden Kreatinin-Kinase-Erhöhungen > dem Zehnfachen des oberen Normwertes und Muskelsymptome nach Leibesübungen oder gesteigerter körperlicher Aktivität häufiger beobachtet als in klinischen Studien mit Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.4). Ansonsten war das Sicherheitsprofil von Rosuvastatin bei Kindern und Jugendlichen ähnlich verglichen mit Erwachsenen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at>

4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezifische Behandlung bei Überdosierung. Im Falle einer Überdosierung müssen der Patient symptomatisch behandelt und erforderlichenfalls unterstützenden Maßnahmen ergriffen werden. Leberfunktionstests und CK-Werte sind zu überwachen. Es ist unwahrscheinlich, dass Hämodialyse von Nutzen ist.

5 PHARMAKOLOGISCHEN EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: HMG-CoA-Reduktasehemmer

ATC-Code: C10A A07

Wirkmechanismus

Rosuvastatin ist ein selektiver, kompetitiver Hemmstoff der HMG-CoA-Reduktase. Dieses Enzym katalysiert geschwindigkeitsbestimmend die Umwandlung von 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-Coenzym-A zu Mevalonat, eine Vorstufe von Cholesterin. Der primäre Wirkort von Rosuvastatin ist die Leber, das Zielorgan für die Cholesterinsenkung.

Rosuvastatin erhöht die Anzahl der hepatischen LDL-Rezeptoren an der Zelloberfläche, wodurch die Aufnahme und der Abbau von LDL beschleunigt werden, und es hemmt die Synthese von VLDL in der Leber. Dadurch wird die Gesamtzahl von VLDL- und LDL-Partikeln reduziert.

Pharmakodynamische Wirkungen

Rosuvastatin senkt erhöhte LDL-Cholesterin-, Gesamtcholesterin- und Triglyceridwerte und erhöht HDL-Cholesterin. Außerdem senkt es ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG und erhöht ApoA-I (siehe Tabelle 3). Rosuvastatin senkt auch das Verhältnis von LDL-C/HDL-C, Gesamt-C/HDL-C und non HDLC/HDL-C sowie ApoB/ApoA-I.

Tabelle 3 Ansprechen auf die Behandlung von Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa und IIb) (angepasste mittlere Veränderung vom Ausgangswert in Prozent)

Dosis	N	LDL-C	Gesamt-C	HDL-C	TG	nonHDL-C	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Eine therapeutische Wirkung wird innerhalb 1 Woche nach Beginn der Therapie erzielt und 90 % des maximalen Ansprechens wird in 2 Wochen erreicht.

Ein maximales Ansprechen wird gewöhnlich in 4 Wochen erreicht und bleibt danach erhalten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Rosuvastatin ist bei erwachsenen Patienten mit Hypercholesterinämie mit und ohne Hypertriglyceridämie wirksam, unabhängig von Faktoren wie ethnischer Herkunft, Geschlecht oder Alter. Das Gleiche gilt für spezielle Patientengruppen wie Diabetiker oder Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie.

Gepoolte Daten aus Phase III-Studien haben gezeigt, dass Rosuvastatin bei einem Großteil der Patienten mit Hypercholesterinämie vom Typ IIa und IIb (mittlere LDL-C-Ausgangswerte ca. 4,8 mmol/l) wirksam ist, wobei die anerkannten European Atherosclerosis Society (EAS; 1998) Richtwerte erreicht werden; ca. 80 % der mit 10 mg behandelten Patienten erreichten die EAS Richtwerte für die LDL-C-Konzentration (<3 mmol/l).

In einer großen Studie nach dem forcierten Titrationsdesign wurden 435 Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie auf ihr Ansprechen auf Rosuvastatin-Dosen von 20-80 mg evaluiert. Sämtliche Dosierungen wirkten sich positiv auf die Lipidparameter aus und führten zum Erreichen der Behandlungsziele. Nach einer Erhöhung der Dosis auf 40 mg nach 12 Studienwochen wurde eine LDL-C-Reduktion um 53 % erreicht. Dreiunddreißig Prozent (33 %) aller Patienten erreichten die EAS-Richtwerte für die LDL-C-Konzentration (<3 mmol/L).

In einer offenen Studie nach dem forcierten Titrationsdesign wurden 42 Patienten (einschließlich 8 pädiatrischer Patienten) mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie auf ihr Ansprechen auf Rosuvastatin-Dosen von 20-40 mg evaluiert. In der gesamten Patientengruppe betrug die durchschnittliche LDL-C-Reduktion 22 %. In klinischen Studien mit einer limitierten Anzahl von Patienten wurde gezeigt, dass Rosuvastatin, gemeinsam mit Fenofibrat verabreicht, eine additive Wirkung bei der Senkung der Triglycerid-Serumkonzentrationen hat und die HDL-C-Serumkonzentrationen erhöht, wenn es in Kombination mit Niacin gegeben wird (siehe Abschnitt 4.4).

In einer multizentrischen, doppelblinden, placebo-kontrollierten klinischen Studie (METEOR) wurden 984 Patienten im Alter zwischen 45 und 70 Jahren mit einem geringen Risiko für eine koronare Herzkrankheit (definiert als Framingham Risiko <10 % über 10 Jahre) mit einem durchschnittlichen LDL-C Wert von 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl) aber subklinischer Arteriosklerose (durch die Messung der Intima-Media-Dicke an der Carotis ermittelt) randomisiert. Sie erhielten 2 Jahre lang einmal täglich entweder 40 mg Rosuvastatin oder Placebo. Rosuvastatin verlangsamte den Zuwachs der maximalen Intima-Media-Dicke (CIMT) an 12 Messpunkten der Karotiden im Vergleich zu Placebo um $-0,0145$ mm/Jahr [95 % Konfidenzintervall $-0,0196$, $-0,0093$, $p < 0,0001$]. Die Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert betrug mit Rosuvastatin $-0,0014$ mm/Jahr ($-0,12$ %/Jahr (nicht signifikant)), im Vergleich dazu war sie unter Placebo $+0,0131$ mm/Jahr ($1,12$ %/Jahr ($p < 0,0001$)). Es wurde jedoch noch kein direkter Zusammenhang zwischen der CIMT-Reduktion und der Senkung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse nachgewiesen. Die Population der METEOR-Studie hatte ein geringes Risiko für koronare Herzerkrankung und repräsentiert daher nicht die Zielgruppe von Rosuvastatin 40 mg. Die 40 mg-Dosis sollte lediglich Patienten mit starker Hypercholesterinämie mit hohem kardiovaskulärem Risiko verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Aus der Begründung für die Anwendung von Statinen in der Primärprävention: Im Zuge einer Studie zur Evaluierung der Anwendung von Rosuvastatin (JUPITER) wurde die Wirkung von Rosuvastatin bezüglich des Auftretens von arteriosklerotischen, kardiovaskulären Erkrankungen bei 17802 Männern (≥ 50 Jahre) und Frauen (≥ 60 Jahre) bewertet. Die teilnehmenden Patienten wurden randomisiert mit Placebo ($n = 8901$) oder mit Rosuvastatin 20 mg einmal täglich ($n = 8901$) über einen durchschnittlichen Zeitraum von 2 Jahren behandelt. Die LDL Cholesterinkonzentration war, verglichen mit der Placebogruppe, in der Rosuvastatingruppe um 45 % ($p < 0,001$) reduziert.

Im Zuge einer post-hoc Analyse einer Subgruppe von Hochrisikopatienten (1558 Patienten) mit einer basalen Framingham Risiko-Beurteilung > 20 % wurde eine signifikante Reduktion von kardiovaskulären Todesfällen, Schlaganfällen und Myokardinfarkten ($p = 0,028$) am kombinierten Endpunkt bei Rosuvastatin im Vergleich zur Placebogruppe festgestellt. Die absolute Risikoreduktion der Ereignisrate pro 1000 Patienten-Jahren war 8,8. Die Gesamtsterblichkeit war in dieser Hochrisikogruppe unverändert ($p = 0,193$). Im Zuge einer post-hoc Analyse einer Subgruppe von Hochrisikopatienten (9.302 Patienten insgesamt) mit einem basalen SCORE-Risiko ≥ 5 % (extrapoliert, um Patienten über 65 Jahre zu inkludieren) wurde eine signifikante Reduktion von kardiovaskulären Todesfällen, Schlaganfällen und Myokardinfarkten ($p = 0,0003$) am kombinierten Endpunkt bei Rosuvastatin im Vergleich zur Placebogruppe festgestellt. Die absolute Risikoreduktion

der Ereignisrate pro 1000 Patienten-Jahren war 5,1. Die Gesamtsterblichkeit war in dieser Hochrisikogruppe unverändert ($p=0,076$).

In der JUPITER Studie beendeten 6,6 % der mit Rosuvastatin und 6,2 % der mit Placebo behandelten Patienten die Anwendung der Studienmedikation aufgrund von Nebenwirkungen. Die häufigsten Ursachen, die zum Abbruch der Behandlung führten waren: Myalgie (0,3 % Rosuvastatin, 0,2 % Placebo), abdominale Schmerzen (0,03 % Rosuvastatin, 0,02 % Placebo) und Exanthem (0,02 % Rosuvastatin, 0,03 % Placebo). Die häufigsten Nebenwirkungen mit einer Zahl höher oder gleich der von Placebo waren Harnwegsinfektionen (8,7 % Rosuvastatin, 8,6 % Placebo), Nasopharyngitis (7,6 % Rosuvastatin, 7,2 % Placebo), Rückenschmerzen (7,6 % Rosuvastatin, 6,9 % Placebo) und Myalgie (7,6 % Rosuvastatin, 6,6 % Placebo).

Kinder und Jugendliche

In einer 12-wöchigen, doppelblinden, randomisierten, multizentrischen, placebo-kontrollierten Studie ($n=176$, 97 Knaben und 79 Mädchen), gefolgt von einer 40-wöchigen ($n=173$, 96 Knaben und 77 Mädchen), Open-Label-Studie zur Dosisfindung von Rosuvastatin erhielten Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren (Tanner-Stage II-V, Mädchen mindestens 1 Jahr postmenarchal) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie 12 Wochen lang entweder 5, 10 oder 20 mg Rosuvastatin oder Placebo und in der Folge 40 Wochen lang täglich Rosuvastatin. Zu Beginn der Studie waren ca. 30 % der Patienten zwischen 10 und 13 Jahre alt und ca. 17 %, 18 %, 40 % und 25 % waren jeweils nach Tanner-Stage II, III, IV und V zu klassifizieren.

Der LDL-C-Wert wurde mit Rosuvastatin 5, 10 und 20 mg um jeweils 38,3 %, 44,6 % und 50,0 % gesenkt, verglichen mit 0,7 % mit Placebo.

Am Ende der 40-wöchigen, offenen Titration bis zur Zieldosis, d. h. bis zu einer Maximaldosis von 20 mg einmal täglich, hatten 70 von 173 Patienten (40,5 %) den LDL-C-Zielwert von weniger als 2,8 mmol/L erreicht.

Nach einer 52-wöchigen Behandlung mit der Studienmedikation waren keine Auswirkungen auf Wachstum, Gewicht, BMI oder Geschlechtsreife zu verzeichnen (siehe Abschnitt 4.4). Diese Studie ($n=176$) wurde nicht auf den Vergleich seltener unerwünschter Arzneimittelereignisse ausgelegt.

Rosuvastatin wurde auch in einer 2-jährigen, offenen Studie mit Titration bis zur Zieldosis an 198 Kindern im Alter von 6 bis 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie untersucht (88 Knaben und 110 Mädchen, Tanner-Stage <II-V). Die Anfangsdosis für alle Patienten betrug 5 mg Rosuvastatin einmal täglich. Patienten im Alter von 6 bis 9 Jahren ($n=64$) konnten die Dosis auf maximal 10 mg einmal täglich erhöhen; Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren ($n=134$) auf maximal 20 mg einmal täglich.

Gemessen am Ausgangswert betrug nach 24 Behandlungsmonaten mit Rosuvastatin die mittlere prozentuale LS-Reduktion des LDL-C -43 % (Ausgangswert: 236 mg/dl, Monat 24: 133 mg/dl). Für die jeweiligen Altersgruppen betrugen die mittleren prozentualen LS-Reduktionen des LDL-C gemessen am Ausgangswert -43 % (Ausgangswert: 234 mg/dl, Monat 24: 124 mg/dl), -45 % (Ausgangswert: 234 mg/dl, Monat 24: 124 mg/dl) und -35 % (Ausgangswert: 241 mg/dl, Monat 24: 153 mg/dl) in den Altersgruppen 6 bis <10, 10 bis <14 bzw. 14 bis < 18.

Rosuvastatin 5 mg, 10 mg und 20 mg erreichte darüber hinaus statistisch signifikante mittlere Veränderungen zum Ausgangswert in Bezug auf die folgenden sekundären Lipid- und Lipoprotein-Variablen: HDL-C, TC, nonHDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, non HDL C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Diese Veränderungen gingen jeweils in Richtung verbessertes Lipid-Ansprechen und wurden über 2 Jahre beibehalten.

Nach 24 Behandlungsmonaten wurde kein Einfluss auf Größe, Gewicht, BMI oder Geschlechtsreife festgestellt (siehe Abschnitt 4.4).

Die Wirkung von einmal täglich 20 mg Rosuvastatin versus Placebo wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Cross-Over-Studie bei 14 Kindern und Jugendlichen (im Alter von 6 bis 17 Jahren) mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie untersucht. Die Studie beinhaltete eine aktive 4-wöchige Diät-Einführungsphase, in der die Patienten mit 10 mg Rosuvastatin behandelt wurden, eine Cross-Over-Phase, die aus einer 6-wöchigen Behandlung mit 20 mg Rosuvastatin bestand, vorausgegangen oder gefolgt von einer 6-wöchigen Placebo-Behandlung und einer 12-wöchigen Erhaltungsphase, in der alle Patienten mit 20 mg Rosuvastatin behandelt wurden. Patienten, die die Studie mit Ezetimib oder Apherese-Therapie begonnen hatten, setzten Ihre Behandlung während der kompletten Studie fort.

Es wurde eine statistisch signifikante ($p = 0,005$) Reduktion von LDL-C (22,3 %, 85,4 mg/dl oder 2,2 mmol/l) nach einer 6-wöchigen Behandlung mit 20 mg Rosuvastatin im Vergleich zu Placebo beobachtet. Es traten statistisch signifikante Senkungen bei Gesamt-C (20,1 %, $p = 0,003$), nonHDL-C (22,9 %, $p = 0,003$) und ApoB (17,1 %, $p = 0,024$) auf. Ebenfalls wurden Senkungen bei TG, LDL-C/HDL-C, Gesamt-C/HDL-C, nonHDL-C/HDL-C und ApoB/ApoA-1 nach einer 6-wöchigen Behandlung mit 20 mg Rosuvastatin, verglichen mit Placebo, festgestellt. Die Reduktion von LDL-C nach 6-wöchiger Behandlung mit 20 mg Rosuvastatin, die auf eine 6-wöchige Behandlung mit Placebo folgte, wurde während einer 12-wöchigen kontinuierlichen Therapie aufrechterhalten. Nach Dosissteigerung auf 40 mg zeigte sich bei einem Patienten nach 6-wöchiger Behandlung eine weitere Reduzierung von LDL-C (8,0 %), Gesamt-C (6,7 %) und Nicht-HDL-C (7,4 %).

Während einer bei 9 dieser Patienten durchgeführten offenen Verlängerungsphase mit 20 mg Rosuvastatin über bis zu 90 Wochen blieb die Senkung des LDL-C im Bereich von 12,1 % bis 21,3 %.

Es wurden die Daten von 7 Kindern und Jugendlichen (im Alter von 8 bis 17 Jahren) mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (siehe oben) der offenen Studie mit forciertem Titrationsdesign ausgewertet. Die prozentuale Reduktion von LDL-C (21,0 %), Gesamt-C (19,2 %) und non-HDL (21,0 %) vom Ausgangswert nach einer 6-wöchigen Behandlung mit 20 mg Rosuvastatin war übereinstimmend mit der beobachteten Reduktion, die in der zuvor erwähnten Studie bei Kindern und Jugendlichen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie beobachtet wurde.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für das Rosuvastatin-enthaltende Referenzprodukt eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung von homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, primär kombinierter (gemischter) Dyslipidämie und zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption: Maximale Rosuvastatin-Plasmaspiegel werden ungefähr 5 Stunden nach der oralen Gabe erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt etwa 20 %.

Verteilung: Rosuvastatin wird großteils von der Leber aufgenommen, dem primären Ort der Cholesterinsynthese und LDL-Clearance. Das Verteilungsvolumen von Rosuvastatin beträgt ca. 134 l. Ungefähr 90 % von Rosuvastatin wird an Plasmaproteine, vor allem an Albumin, gebunden.

Biotransformation: Rosuvastatin unterliegt einem begrenzten Metabolismus (ca. 10 %). In-vitro-Metabolisierungsstudien mit menschlichen Leberzellen zeigen, dass Rosuvastatin ein schwaches Substrat für einen auf Cytochrom P450 basierenden Metabolismus ist. CYP2C9 war das hauptsächlich

beteiligte Isoenzym, 2C19, 3A4 und 2D6 waren in geringerem Ausmaß beteiligt. Die identifizierten Hauptmetaboliten sind N-Desmethyl- und Laktonmetaboliten. Der N-Desmethylmetabolit ist etwa 50 % weniger wirksam als Rosuvastatin, während die Laktonform als klinisch unwirksam angesehen wird. Mehr als 90 % der zirkulierenden HMG-CoA-Reduktasehemmeraktivität wird Rosuvastatin zugeschrieben.

Elimination:

Annähernd 90 % der Rosuvastatin-Dosis wird unverändert im Stuhl ausgeschieden (bestehend aus resorbiertem und nicht resorbiertem aktiven Wirkstoff) und der Rest wird über den Harn eliminiert. Ca. 5 % werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 19 Stunden. Die Eliminationshalbwertszeit nimmt bei höheren Dosen nicht zu. Die geometrische durchschnittliche Plasma-Clearance beträgt ca. 50 l/Stunde (Abweichungskoeffizient 21,7 %). Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern ist bei der Aufnahme von Rosuvastatin durch die Leber der Membrantransporter OATP-C beteiligt. Dieser Transporter ist bei der Ausscheidung von Rosuvastatin über die Leber wichtig.

Linearität: Die systemische Exposition von Rosuvastatin erhöht sich im Verhältnis zur Dosis. Es gibt keine Änderungen der pharmakokinetischen Parameter nach täglichen Mehrfach-Dosen.

Spezielle Patientengruppen:

Alter und Geschlecht: Es gab keine klinisch relevante Wirkung des Alters oder Geschlechts auf die Pharmakokinetik von Rosuvastatin bei Erwachsenen. Die Bioverfügbarkeit in Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter, familiärer Hypercholesterinämie scheint ähnlich oder geringer zu sein als bei erwachsenen Patienten mit Dyslipidämie (siehe „Kinder und Jugendliche“ unten).

Ethnische Herkunft

Pharmakokinetische Studien zeigen eine annähernd zweifache Erhöhung der durchschnittlichen AUC und C_{max} bei Asiaten (Japaner, Chinesen, Filipinos, Vietnamesen und Koreaner) im Vergleich zu Kaukasiern. Inder zeigen eine ungefähr 1,3-fache Erhöhung der mittleren AUC und C_{max}. Eine bevölkerungsbezogene pharmakokinetische Analyse zeigte keine klinisch relevanten Unterschiede der Pharmakokinetik zwischen Kaukasiern und schwarzen Bevölkerungsgruppen.

Niereninsuffizienz

In einer Studie mit Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion unterschiedlichen Schweregrades hatte eine leichte bis mäßige Nierenerkrankung keinen Einfluss auf die Plasmakonzentration von Rosuvastatin oder des N-Desmethylmetaboliten. Patienten mit einer schweren Beeinträchtigung (CrCl <30ml/min) zeigten eine 3-fache Zunahme der Plasmakonzentration und eine 9-fache Erhöhung der N-Desmethylmetabolitkonzentration im Vergleich zu gesunden Probanden. Steady-state-Plasmakonzentrationen von Rosuvastatin bei Patienten unter Hämodialyse waren ca. 50 % höher als im Vergleich zu gesunden Probanden.

Leberinsuffizienz

In einer Studie mit Patienten unterschiedlicher Schweregrade von Leberfunktionsstörungen gab es keine Hinweise auf eine erhöhte Rosuvastatin-Exposition bei Patienten mit Child-Pugh Scores von 7 oder darunter. Jedoch zeigten zwei Patienten (Child-Pugh Scores von 8 und 9) eine Erhöhung der systemischen Exposition um mindestens das 2-fache im Vergleich zu Patienten mit niedrigeren Child-Pugh Scores. Es gibt keine Erfahrung bei Patienten mit Child-Pugh Scores über 9.

Genetischer Polymorphismus:

Die Verfügbarkeit von HMG-CoA Reduktasehemmern, wie Rosuvastatin, hängt von den Transporterproteinen OATP1B1 und BCRP ab. Bei Patienten mit einem SLCO1B1 (OATP1B1) und/oder ABCG2 (BCRP)-Polymorphismus besteht das Risiko einer erhöhten Rosuvastatin-

Exposition. Die Polymorphismen SLCO1B1 c.521CC und ABCG2 c.421AA sind im Vergleich zu den SLCO1B1 c.521TT bzw. ABCG2 c. 421CC-Genotypen mit einer erhöhten Rosuvastatin Exposition (AUC) assoziiert. Diese spezifischen Genotypen werden in der klinischen Praxis nicht festgestellt, aber bei Patienten, bei denen diese Polymorphismen bekannt sind, wird eine geringere tägliche Dosis von Rosuvastatin Accord 5/10/20/40 mg empfohlen.

Kinder und Jugendliche:

Zwei Studien zur Pharmakokinetik mit Rosuvastatin (als Tabletten) bei Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter von 10-17 oder 6-17 Jahren (insgesamt 214 Patienten) zeigten, dass die Exposition bei Kindern und Jugendlichen mit der bei erwachsenen Patienten vergleichbar oder geringer ist. Die Rosuvastatin-Exposition war bezüglich Dosis und Zeit über den Zeitraum von 2 Jahren berechenbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besondere Gefahr für den Menschen erkennen. Es wurden keine spezifischen Tests bezüglich der Auswirkung auf die hERG-Kaliumkanäle evaluiert. Die folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden zwar nicht in klinischen Studien, jedoch bei Tieren, die einer studienadäquaten Dosis ausgesetzt waren, beobachtet: In Toxizitätsstudien mit wiederkehrender Dosierung wurden vermutlich durch die pharmakologische Wirkung von Rosuvastatin bedingte histopathologische Veränderungen in der Leber von Mäusen und Ratten bzw. in einem geringeren Ausmaß mit Auswirkungen auf die Gallenblase von Hunden beobachtet. Es wurden keine ähnlich gearteten Veränderungen bei Affen festgestellt. Des Weiteren wurde eine toxische Reaktion in den Hoden von Affen, und bei einer höheren Dosierung in jenen von Hunden beobachtet. Bei Ratten wurde eine Reproduktionstoxizität nach einer Gabe an die Muttertiere von toxischen Dosen, deren systemische Exposition um ein Vielfaches höher als der therapeutische Expositionslevel war, beobachtet. Die Auswirkungen waren eine Reduktion von Gewicht und Anzahl der geborenen bzw. überlebenden Jungen.

6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose, wasserfrei
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Leichtes Magnesiumoxid
Magnesiumstearat(E470b)
Crospovidon Typ A (E1202)

Tablettenhülle

Für 5 mg -

Hypromellose (E464)
Triacetin (E1518)
Titandioxid (E171)
Lactose-Monohydrat
Eisenoxid gelb (E172).

Für 10 mg und 20 mg -

Hypromellose (E464),
Triacetin (E1518),
Titandioxid (E171),
Lactose-Monohydrat,
Eisenoxid rot (E172),
Quinolingelb Aluminum Lake (E104),
Brillantblau FCF Aluminum Lake (E133).

Für 40 mg -
Hypromellose (E464)
Triacetin (E1518)
Titandioxid (E171)
Lactose-Monohydrat
Gelborange FCF Aluminum Lake (E110)
Allurarot AC Aluminum Lake (E129)
Brillantblau FCF Aluminum Lake (E133).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Flaschen: nach erstmaligem Gebrauch 3 Monate haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Tabletten sind in Alu-Alu-Blisterpackungen und HDPE-Flaschen erhältlich (weiße, undurchsichtige HDPE-Flasche mit weißem, undurchsichtigem PP-Verschluss und weißer, undurchsichtiger Trockenmittelkapsel mit blauer Aufschrift).

Packungsgrößen:

5mg: Blisterpackung mit 7, 28, 30, 60, 84, 90 oder 98 Tabletten
HDPE-Flasche: 30 oder 500 (Krankenhauspackung)Tabletten
10mg: Blisterpackung mit 7, 28, 30, 60, 84, 90, 98 oder 100 Tabletten
HDPE-Flasche: 30 oder 500 (Krankenhauspackung)Tabletten
20mg: Blisterpackung mit 7, 28, 30, 60, 84, 90, 98 oder 100 Tabletten
HDPE-Flasche: 30 oder 500 (Krankenhauspackung)Tabletten
40mg: Blisterpackung mit 7, 28, 30, 60, 90, 98 oder 100 Tabletten
HDPE-Flasche: 500 (Krankenhauspackung) Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

5 mg: Z.Nr.: 136605
10 mg: Z.Nr.: 136606
20 mg: Z.Nr.: 136607
40 mg: Z.Nr.: 136608

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20.10.2015/ 16.07.2020

10. STAND DER INFORMATION

07/2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.